



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 892.357

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le:

01-07-1982

Best Available Copy

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 4 mars 1982 à 14 h 55**au Service de la Propriété industrielle;*

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : SOUR PLIVA FARMACEUTSKA
KEMIJSKA PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUSTRIJA, n.s.o.,
Ive Lole Ribara 89, Zagreb, (Yougoslavie)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés de l'érythromycine A,
procédé pour leur préparation et leur utilisation comme
substances anti-bactériennes,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Yougoslavie le 6 mars 1981, n° P 592/81

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 mars 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

80057

Nr. 18059
B. 74 988 DS

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite:

SOUR PLIVA farmaceutska, kemijska,
prehrambena i kozmetička industrija, n.sol.o.,

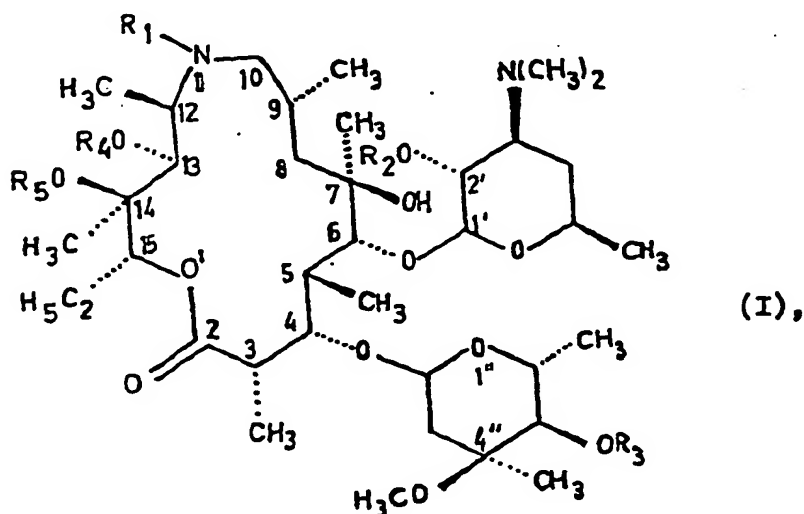
ayant pour objet: Nouveaux dérivés de l'érythromycine A,
procédé pour leur préparation et leur
utilisation comme substances anti-
bactériennes

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée en Yougoslavie le
6 mars 1981 sous le n° P 592/81

La présente invention concerne de nouveaux composés de l'érythromycine A, un procédé de fabrication de ces composés, ainsi que l'emploi des nouveaux composés de l'érythromycine A pour combattre les bactéries.

Les nouveaux composés, à savoir la N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A et ses dérivés, se caractérisent par la formule de structure générale suivante :



dans laquelle R_1 représente le radical méthyle, tandis que R_2 , R_3 , R_4 et R_5 , qui peuvent posséder des significations identiques ou différentes, représentent des atomes d'hydrogène, des radicaux alcanoyle en C_1-C_3 ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un groupe $>C=O$, et manifestent une activité antibactérienne.

On sait que l'ammoniac ainsi que les amines primaires et secondaires peuvent être réductivement alkylés à l'aide d'aldéhydes et de cétones respectivement, en donnant des amines tertiaires (Org. Reactions 4, 174-225, 1948; Org. Reactions 5, 301, 1949; J. Org. Chem. 37, 1673, 1972; Synthesis 55, 1974).

On sait tout aussi bien que la méthylation d'amines primaires et secondaires est la plus fréquemment réalisée par mise en oeuvre du procédé d'Eschweil-Clark, à savoir par la réaction d'une amine sur le formaldéhyde en présence d'acide formique (Ber. 38, 880-882, 1905; J. Amer. Chem. Soc. 55, 4571-4587, 1933; The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines, p. 44-52, The Macmillan Company, New York 1965).

On sait encore que la transposition de Beckmann de l'oxime de l'érythromycine A, suivie de la réduction du produit obtenu, engendre un antibiotique à 15 chaînons, semi-synthétique, de la série de l'érythromycine, à savoir la 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A (demande de brevet allemand DOS 30 12 533).

On sait aussi que la réaction de l'érythromycine A sur le carbonate d'éthylène engendre un 11,12-cyclo-carbonate d'érythromycine A, qui est l'un des rares dérivés d'érythromycine à manifester une activité antibactérienne améliorée par comparaison à l'antibiotique de départ (brevet des E.U.A. 3.417.077; Roc. Chem. 46, 2212-2217, 1972).

On a découvert à présent que l'on pouvait obtenir la N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A de la formule (I) susmentionnée, dans laquelle

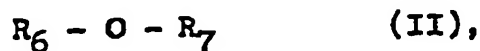
R_1 représente un groupe méthyle, cependant que R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent des atomes d'hydrogène, par la réaction de la 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A de la formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont des significations identiques et représentent des atomes d'hydrogène, sur le formaldéhyde, en présence d'acide formique.

La méthylation conforme à l'invention de la 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A s'effectue de la façon la plus appropriée à l'aide d'un excès 1-3 molaire de formaldéhyde et d'acide formique dans un solvant approprié, de préférence dans un hydrocarbure halogéné, par exemple le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone. La réaction est achevée en l'espace de 2 à 8 heures sous chauffage au reflux. On isole le produit de la réaction d'une manière classique, des plus avantageusement par refroidissement à la température ambiante, addition d'eau, ajustement de la valeur du pH à environ 5,0 à l'aide d'HCl 2 N, séparation du solvant et extraction de la couche aqueuse à l'aide du même solvant, subséquemment à l'ajustement de la valeur du pH à environ 7,5 à l'aide de NaOH à 20 % p/p. On sèche les extraits organiques combinés sur du K_2CO_3 et on les évapore sous pression réduite en engendrant une N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A chromatographiquement pure (élution avec diméthylformamide : méthanol = 3:1).

Il a également été établi que la réaction de la N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A obtenue ci-dessus sur un excès 1-6 molaire de carbonate d'éthylène, en présence d'un alcali, par exemple le K_2CO_3 ,

dans un solvant organique inerte approprié, par exemple le benzène ou l'acétate d'éthyle, à une température d'environ 60 à 80°C, en l'espace de 1 à 8 heures, donnait un 13,14-cyclocarbonate de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A. On peut isoler le produit de la réaction d'une manière classique, le plus avantageusement par lavage de la solution organique à l'eau et séchage sur CaCl_2 .

La réaction de la N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A et de son 13,14-cyclocarbonate sur des anhydrides d'acides carboxyliques de la formule :



dans laquelle R_6 et R_7 correspondent aux significations de R_2 et R_3 respectivement ou de R_4 et R_5 respectivement, avec la condition qu'ils représentent des radicaux alcanoyles en $\text{C}_1\text{-C}_3$,

engendrent les dérivés acylés correspondants de la formule (I) dans laquelle R_1 représente un radical méthyle, R_2 représente un groupe alcanoyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcanoyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$, R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcanoyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$, ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un groupe $>\text{C}=\text{O}$, cependant que R_5 représente un atome d'hydrogène ou forme ensemble avec R_4 un groupe $>\text{C}=\text{O}$. La réaction se réalise dans de la pyridine à une température qui fluctue d'environ la température ambiante à environ 80°C. Lorsque l'on procède à un chauffage, il est nécessaire de se servir d'une atmosphère d'azote. Le produit ainsi

obtenu s'isole par mise en oeuvre de procédés d'extraction classiques (J. Med. Chem. 15, 631, 1972).

On a testé les nouveaux composés *in vitro* sur une série de micro-organismes d'essai. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 1 et 2, sous forme des concentrations inhibitrices minimales (CIM), en comparaison des résultats obtenus avec la 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A de départ. L'activité antibactérienne des nouveaux composés correspond sensiblement à celle de la substance servant de témoin, tandis que la N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A et ses dérivés manifestent un effet supérieur sur certains micro-organismes testés, par rapport à la 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A de départ.

TABLEAU 1

Concentrations inhibitrices minimales (CIM)

Souches d'essai	Résultats exprimés en mcg/ml					
	Standard	1	2	3	5	6 +
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043	0,05	0,01	0,1	0,5	0,05	0,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0,5	0,5	0,5	2,5	0,05	0,1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5
<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240	0,05	0,01	0,5	0,1	0,05	0,5
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,05
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 11778	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,5	0,1	0,1	2,5	0,5	0,1

Standard : 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

1 = N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

2 = 2'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

3 = 2',4"-diacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

5 = 2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

6 = 2',4"-dipropionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

+ Les chiffres arabes correspondent à la notation des exemples.

Le composé de l'exemple 4 n'a pas manifesté une quelconque activité satisfaisante au cours de l'essai ci-dessus 7.

TABEAU 2

Concentrations inhibitrices minimales (CIM)

Souches d'essai	Résultats exprimés en mcg/ml				
	7	8	9	10	11 ⁺
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043	0,05	0,05	0,5	0,1	0,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0,5	0,5	2,5	0,5	2,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P	0,1	0,1	2,5	0,5	2,5
<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240	0,1	0,1	1,0	0,5	0,5
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0,1	0,05	0,1	0,05	0,05
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 11778	0,1	0,1	2,5	0,5	1,0
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,1	0,1	2,5	1,0	1,0

7 = N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A,
13,14-cyclocarbonate

8 = 2'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A
13,14-cyclocarbonate

9 = 2',4"-diacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythro-
mycine A, 13,14-cyclocarbonate

10 = 2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythro-
mycine A, 13,14-cyclocarbonate

11 = 2',4"-dipropionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro
érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate

⁺ Les chiffres arabes correspondent aux notations des exemples.

EXAMPLE 1

A une solution de 0,54 g (0,000722 mole) de 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de CHCl_3 on a ajouté, sous agitation, 0,0589 ml (0,000741 mole) de formaldéhyde (approx. 35 % p/p) et 0,0283 g (0,000735 mole) d'acide formique (approx. 98 à 100 % p/p). On a agité le mélange réactionnel pendant 8 heures, tout en le chauffant au reflux, puis on l'a refroidi jusqu'à la température ambiante, puis on a ajouté 15 ml d'eau (pH 5,8). On a ajusté le pH du mélange réactionnel à 5,0 à l'aide d'acide chlorhydrique 2 N, puis on a séparé la couche chloroformique. On a ajouté 15 ml de CHCl_3 à la fraction aqueuse, on a ajusté le pH de la suspension réactionnelle à 7,5 à l'aide de NaOH à 20 % p/p, on a séparé les couches et on a ensuite extrait la couche aqueuse à trois reprises avec 15 ml de CHCl_3 . On a séché les extraits chloroformiques réunis possédant un pH de 7,5 sur du K_2CO_3 et on les a évaporés sous pression réduite, de façon à obtenir 0,45 g (82,4 %) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, P.F. 113-115°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -37,0 \text{ (1 \% dans } \text{CHCl}_3\text{)}$$

$$M^+ = 748$$

EXEMPLE 22'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro
érythromycine A

A une solution de 1,5 g (0,002 mole) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 40 ml de pyridine on a ajouté 5 ml (0,053 mole) d'acétanhydride et on a maintenu le mélange pendant 90 minutes à la température ambiante. On a arrêté la réaction par l'addition d'approximativement 50 cm³ de glace et 30 ml de CHCl₃, puis on a ajusté le pH du mélange réactionnel à 8,3 à l'aide de NaOH à 20 % p/p. On a séparé la couche chloroformique et on a réextrait la couche aqueuse à deux reprises avec 30 ml de CHCl₃. On a lavé les extraits chloroformiques réunis avec de l'eau (2 x 50 ml), on a séché la couche chloroformique sur du K₂CO₃ et on l'a ensuite évaporée sous pression réduite, de façon à obtenir 1,5 g (94,6 %) de 2'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A brute possédant un point de fusion de 110-113°C. Préalablement à l'analyse, on a lavé le produit sur une colonne de gel de silice, système chloroforme : méthanol = 9:1. Le produit chromatographiquement pur (chloroforme : méthanol = 7:3) manifestait les constantes physiques suivantes :

P.F. = 118-124°C

IR (CHCl₃) : 1745 cm⁻¹ (C=O ester), 1730 cm⁻¹ (C=O lactone)
et 1240 cm⁻¹ (-C-O- acétate)

¹H NMR (CDCl₃) : 3,33 (3H)s; 2,26 (3H)s; 2,25 (6H)s;
1,99 (3H)s ppm.

EXEMPLE 32',4"-diacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

A une solution de 1,5 g (0,002 mole) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 40 ml de pyridine, on a ajouté 10 ml (0,106 mole) d'acétanhydride, puis on a conservé le mélange à la température ambiante pendant 7 jours. On a arrêté la réaction par l'addition d'approximativement 50 cm³ de glace, puis on a isolé le produit de la manière indiquée dans l'exemple 2. On a dissous le 2',4"-diacétate brut (1,52 g; 89,9 %) dans de l'hexane, en le chauffant, on a séparé la matière insoluble par filtration et on a laissé reposer le filtrat de façon à en provoquer la cristallisation dans un bain de glace. On a obtenu le diacétate analytiquement pur, P.F. 98-102°C.

IR (CHCl₃) : 1745 cm⁻¹ (C=O ester), 1730 cm⁻¹ (C=O lactone) et 1240 cm⁻¹ (-C-O- acétate)

¹H NMR (CDCl₃) : 3,26 (3H)s; 2,23 (6H)s; 2,10 (3H)s; 2,06 (3H)s; 1,98 (3H)s ppm.

EXEMPLE 42',4"-11-triacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

A une solution de 1,5 g (0,002 mole) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 10 ml (0,106 mole) d'acétanhydride et on a agité le mélange sous un courant d'azote pendant 36 heures, tout en le chauffant à 60-80°C. On a arrêté la réaction par l'addition d'approximativement 100 cm³ de glace et on a isolé le produit par extraction

à l'aide de chloroforme (4 x 30 ml) à un pH de 8,5. On a lavé les extraits chloroformiques réunis avec une solution à 5 % p/p de NaHCO_3 (2 x 50 ml) et on les a séchés sur du K_2CO_3 . Après l'évaporation du chloroforme, on a séché le précipité résiduel par du benzène, puis on l'a purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en utilisant un système chloroforme : méthanol = 9:1. On a ainsi obtenu 0,89 g (51 %) de triacétate analytiquement pur.

P.F. = 126-130°C

IR (CHCl_3) : 1738 cm^{-1} (C=O ester, lactone), 1245 cm^{-1} (-C-O- acétate)

^1H NMR (CDCl_3) : 3,28 (3H)s; 2,29 (6H)s; 2,13 (3H)s; 2,20 (3H)s; 2,03 (3H)s.

EXEMPLE 5

2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

A une solution de 0,7 g (0,00094 mole) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 6 ml (0,046 mole) d'anhydride d'acide propionique et on a ensuite maintenu le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On a arrêté la réaction par l'addition de glace et on a isolé le produit par extraction à l'aide de chloroforme à un pH de 8,6, comme indiqué à l'exemple 2. On a mis le 2'-monopropionate brut (0,73 g; 97,3 %) en suspension dans de l'éther, on a séparé le précipité insoluble par filtration et on l'a dissous de manière répétée dans 40 ml de CH_2Cl_2 , on a concentré la solution dichloro-méthanique par évaporation sous pression réduite jusqu'à

1/3 de son volume, ce qui a entraîné la cristallisation de la 2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A analytiquement pure.

P.F. = 164-166°C

IR (CHCl₃) : 1730 cm⁻¹ (C=O ester et lactone),
1180 cm⁻¹ (-C-O- propionate).

EXEMPLE 6

2',4"-dipropionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A

A une solution de 0,7 g (0,00094 mole) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 20 ml d'anhydride d'acide propionique (0,155 mole) et on l'a maintenue pendant 7 jours à la température ambiante. On a arrêté la réaction par l'addition de glace et on a isolé le produit de la manière indiquée à l'exemple 2.

Rendement : 0,72 g (89,4 %). La chromatographie sur une colonne de gel de silice, système chloroforme : méthanol = 7:3, a donné un produit analytiquement pur, P.F. 80-83°C.

EXEMPLE 7

N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate

A une solution de 1,5 g (0,002 mole) de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 30 ml de benzène sec, on a ajouté, sous agitation, 1 g (0,007 mole) de K₂CO₃ et 1 g (0,011 mole) de carbonate d'éthylène. On a agité le mélange réactionnel, cependant qu'on le chauffait au reflux, pendant 3 heures, on l'a refroidi jusqu'à la température ambiante, on a

lavé la solution benzénique avec de l'eau (3 x 30 ml) et on l'a séchée sur du CaCl_2 . L'évaporation du benzène a donné 1,37 g (88,38 %) de 13,14-cyclocarbonate de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A brut que l'on purifia, préalablement à l'analyse, par chromatographie sur une colonne de gel de silice, système chloroforme : méthanol = 7:3.

P.F. = 115-119°C

$[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (1 % p/p solution dans CHCl_3)

IR (CHCl_3) : 1805 cm^{-1} (C=O carbonate) et 1740 cm^{-1} (C=O lactone).

EXEMPLE 8

2'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate

A une solution de 1 g (0,0013 mole) de 13,14-cyclocarbonate de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 5 ml (0,053 mole) d'acétanhydride et on a maintenu le mélange à la température ambiante pendant 45 minutes. On a arrêté la réaction par l'addition de glace et on a isolé le produit par extraction à l'aide de chloroforme, à un pH de 8,8, de la façon indiquée à l'exemple 2. On a évaporé le chloroforme et on a dissous le résidu résineux dans une petite quantité d'éther et on l'a filtré ensuite. L'addition de n-hexane et le refroidissement sur un bain de glace ont provoqué la cristallisation de 2'-monoacétate. Rendement : 0,64 g (60,7 %). P.F. = 153-158°C

IR (CHCl_3) : 1805 cm^{-1} (C=O carbonate), 1740 cm^{-1} (C=O ester, lactone), 1240 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{O}-$ acétate)

^1H NMR (CDCl_3) : 3,3 (3H)s; 2,28 (6H)s; 2,21 (3H)s et 2,05 (3H)s ppm.

EXEMPLE 9

2',4"-diacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate

A une solution de 0,7 g (0,0009 mole) de 13,14-cyclocarbonate de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 5 ml (0,053 mole) d'acétanhydride et on a maintenu le mélange à la température ambiante pendant 72 heures. On a arrêté la réaction par l'addition de glace et on a isolé le produit par l'extraction à l'aide de chloroforme à un pH de 8,4, comme indiqué à l'exemple 2. Après l'évaporation du solvant et le séchage du produit obtenu à l'aide de benzène, on a mis le résidu résineux en suspension dans 10 ml d'éther, sous refroidissement et agitation. On a filtré le 2',4"-diacétate insoluble et on l'a lavé de manière répétée à l'éther froid.

Rendement : 0,4 g (51,7 %).

P.F. = $150-154^\circ\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3) : 3,31 (3H)s; 2,3 (6H)s; 2,2 (3H)s; 2,1 (3H)s et 2,04 (3H)s ppm.

EXEMPLE 10

2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate

A une solution de 0,7 g (0,0009 mole) de 13,14-cyclocarbonate de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-

dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 10 ml (0,078 mole) d'anhydride d'acide propionique et on a maintenu le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On a isolé le 2'-monopropionate brut de la manière indiquée à l'exemple 2. On a évaporé le chloroforme et on a purifié le résidu huileux par cristallisation à partir d'éther avec du n-hexane.

Rendement : 0,44 g (58,6 %).

P.F. = 152-154°C

IR (CHCl_3) : 1805 cm^{-1} (C=O carbonate), 1740 cm^{-1} (C=O ester, lactone) et 1180 cm^{-1} (-C-O-propionate).

EXEMPLE 11

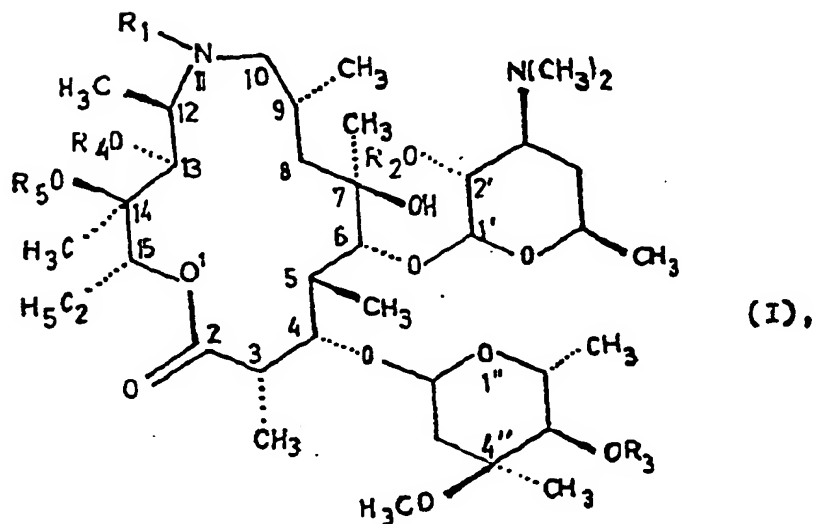
2',4"-dipropionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate

A une solution de 0,75 g (0,00097 mole) de 13,14-cyclocarbonate de N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 20 ml (0,155 mole) d'anhydride d'acide propionique et on a maintenu le mélange pendant 72 heures à la température ambiante. On a arrêté la réaction par l'addition de glace et on a isolé le produit de la façon indiquée à l'exemple 2. On a évaporé le chloroforme et on a mis le produit résiduel en suspension dans de l'éther sec, sous refroidissement et on l'a filtré (benzène : chloroforme : méthanol = 40:55:5, atmosphère de NH_3) de manière à obtenir le 2',4"-dipropionate chromatographiquement pur, possédant un point de fusion de 207-208°C. Rendement : 0,54 g (62,9 %).

IR (CHCl_3) : 1805 cm^{-1} (C=O carbonate), 1740 cm^{-1} (C=O ester, lactone) et 1180 cm^{-1} (propionate).

R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouveaux composés de l'érythromycine A répondant à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle R_1 représente le radical méthyle, cependant que R_2 , R_3 , R_4 et R_5 qui peuvent posséder des significations identiques ou différentes, représentent des atomes d'hydrogène, des radicaux alcanoyle en C_1-C_3 , ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un groupe $>C=O$.

2. La N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A.

3. La 2'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A.

4. La 2',4''-diacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A.

5. la 2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A.

6. La 2',4"-dipropionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A.

7. Le N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate.

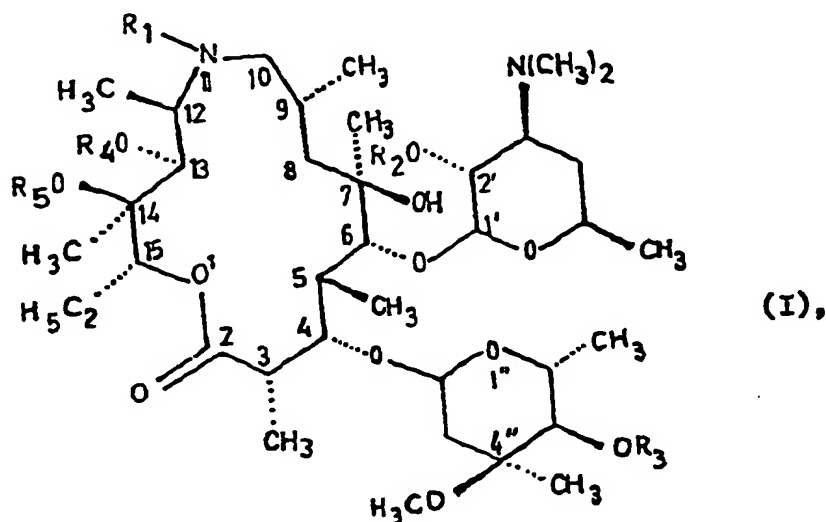
8. Le 2'-acétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate.

9. Le 2',4"-diacétyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate.

10. Le 2'-propionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate.

11. Le 2',4"-dipropionyl-N-méthyl-11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A, 13,14-cyclocarbonate.

12. Procédé de fabrication de composés de 1'érythromycine A de la formule générale suivante :



dans laquelle R_1 représente le radical méthyle, cependant que R_2 , R_3 , R_4 et R_5 , qui peuvent posséder des significations identiques ou différentes, représentent des atomes d'hydrogène, les radicaux alcanoyles en C_1-C_3 , ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un groupe $>C=O$,

caractérisé en ce que :

- a) on fait réagir la 11-aza-10-déoxo-10-dihydro érythromycine A de la formule (I) susmentionnée dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont identiques et représentent des atomes d'hydrogène, sur le formaldéhyde,
- b) on fait réagir le produit obtenu de la formule (I) dans laquelle R_1 représente le radical méthyle et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent tous des atomes d'hydrogène, sur le carbonate d'éthylène et
- c) on soumet les produits obtenus lors de la mise en oeuvre des étapes a) et b) à une acylation à l'aide d'anhydrides d'acides carboxyliques de la formule



dans laquelle R_6 et R_7 correspondent aux significations de R_2 et R_3 respectivement ou de R_4 et R_5 respectivement, avec la condition qu'ils représentent des radicaux alcanoyles en C_1-C_3 .

13. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'on réalise l'étape a) avec un excès de 1 à 3 molaire de formaldéhyde et d'acide formique, dans un solvant organique inerte.

14. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'on réalise l'étape a) à peu près à la température de reflux.

15. Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce que le solvant est le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone.

16. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'on réalise l'étape b) avec un

excès 1-6 molaires de carbonate d'éthylène, en présence d'un alcali et d'un solvant organique inerte.

17. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'on réalise l'étape b) à une température d'environ 60 à 80°C.

18. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que le solvant est le benzène ou l'acétate d'éthyle.

19. Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que l'alcali est le K_2CO_3 .

20. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'on réalise l'étape c) à une température qui fluctue d'environ la température ambiante à environ 80°C.

21. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'on réalise l'étape c) dans de la pyridine.

22. Procédé de lutte contre les bactéries, caractérisé en ce qu'on leur applique les nouveaux composés de l'érythromycine A de la formule générale (I) suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou obtenus par mise en oeuvre du procédé suivant l'une quelconque des revendications 12 à 21.

BRUXELLES, le 4 MARS 1982

P. Pon

SAUR PLIVA farmaceutski
benignob, pubambena i
bajmetička indistija, m.s.

P. Pon RIIRFAU VAN DER HAEGHEW

D. J. J. J.

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)